1905
Lane Medical Library

Über
Knorpel-Transplantationen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

hohen medizinischen Fakultät der Georg-Augusts-Universität

zu Göttingen

vorgelegt von

Oswald Hagedorn

aus Hannover.

Hannover.

Druck von Berth. Pokrantz.

1905.

Der medizinischen Fakultät der Universität Göttingen
vorgelegt am 8. März 1905.

Referent: Herr Professor Dr. med. Ribbert.

Die Drucklegung ist seitens der Fakultät genehmigt.

Meinen lieben Eltern

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154024_0463

Auf Anregung von Herrn Professor Dr. Ribbert übernahm ich die Arbeit, über das Schicksal des in fremde Umgebung transplantierten Knorpels und über seine Lebensbedingungen in dieser fremden Umgebung Versuche an Tieren anzustellen. Als Versuchstiere nahm ich ausschließlich lebende Kaninchen, und von diesen den Ohrknorpel, den ich in subcutane Taschen des gleichen oder des anderen Ohres unter aseptischen Cautelen in verschiedenen Modifikationen mit und ohne Perichondrium überpflanzte.

Aus der Literatur, die ich vor Beschreibung meiner Versuche erst anführen will, sind nur einige Arbeiten über dies Gebiet bekannt; besonders waren es Transplantationsversuche mit embryonalem Knorpel, die der Gegenstand eingehender Tierexperimente wurden. Knorpeltransplantationen von älteren lebenden Tieren haben zum Beispiel Leopold[1]) und Fischer[2]) beschrieben. Doch sind diese Versuche bereits vor längerer Zeit aufgestellt (1881). Sehr umfangreiche experimentelle Arbeiten verdanken wir Zahn[3]), der in der Mitte der siebenziger Jahre Knorpeltransplantationen unternahm.

---

[1]) S. hinten: Literatur-Angaben.

[2]) „ „ „

[3]) „ „ „

König[1]) machte vor ca. 10 Jahren Transplantationsversuche, um Defekte in der Trachealwand zu decken; die gleiche Absicht, die König dabei leitete, die Knorpeltransplantationen eventuell der operativen Chirurgie dienstbar zu machen, trieb auch Enderlen[2]), von Mangoldt[3]) und Helferich[4]) zu ihren Versuchen.

Zunächst will ich mich näher mit den experimentellen Versuchen Leopolds, die er im Jahre 1881 ausführte, beschäftigen. Leopold ging aus von der Theorie Cohnheims, die damals gerade aufgestellt war, daß nämlich die echten Geschwülste auf versprengte oder unverbraucht liegen gebliebene Teile embryonaler Zellhaufen zurückzuführen seien; daß diese weiterhin nur eines Reizes oder eines sonstigen Einflusses bedürften, um durch fortdauernde Zellvermehrung sich zu einem echten Tumoren zu entwickeln. Diesen ausgesprochenen Gedanken benutzte Leopold und transplantierte embryonales Gewebe auf fremde lebende Tiere, um auf diese Art künstlich Tumoren zu erzeugen; auch Organe zog er in den Kreis seiner Transplantationen hinein. Im besonderen aber war es von Geweben der Knorpel, dessen er sich zu Transplantationen und Implantationen bediente, und zwar der embryonale Knorpel. Dieser zeigte schon wenige Tage nach der Überpflanzung große Veränderungen in seiner äußeren Form, eine enorme Zellvermehrung, die Leopold sich aus durch ein rapides Weiterwuchern des

[1]) S. hinten: Literatur-Angaben.
[2]) „ „ „
[3]) „ „ „
[4]) „ „ „

überpflanzten embryonalen Knorpels erklären konnte. Wiederholt vorgenommene ganz gleichartige Versuche bestätigten stets dies erste Resultat. Nun ging er dazu über, Transplantationen von sehr kleinen Knorpelstückchen, die er lebensreifen älteren und jüngeren lebenden Kaninchen entnahm, auszuführen. Da zeigte sich, daß das Resultat der früheren Versuche in keinem Falle auch nur annähernd erzielt wurde. Nicht die kleinste Wachstumserscheinung zeigte sich. Die Knorpelstückchen waren so eingeheilt, wie sie transplantiert waren, hatten sich mit einer derben bindegewebigen Kapsel umgeben und verhielten sich, als Fremdkörper betrachtet, vollständig passiv zu ihrer Umgebung. Bei anderen Versuchen dieser Art sah Leopold wohl nach Verlauf einiger Wochen Resorptions- und Schrumpfungserscheinungen, aber irgend welche Wucherungserscheinungen erzielte er nicht. Nachdem er zahlreiche, äußerst sorgfältige Versuche weiter fortgesetzt hatte, bestätigte er die Theorie Cohnheims und stellte den Satz auf, daß nur embryonaler Knorpel, irgend wohin in den tierischen Körper gebracht, enorme Wucherungstendenz zeige, der lebenskräftige Knorpel dagegen vollständige negative Resultate in bezug auf Weiterwuchern zeitige.

Versuche, die von Zahn während einer langen Reihe von Jahren unternommen wurden, ergaben ähnliche Resultate. Auch er hatte nur Erfolg mit foetalen Knorpeltransplantationen, bei denen er enorme Wucherungserscheinungen erzielte; er machte dabei die Erfahrung, daß, je gefäßreicher das den Knorpel aufnehmende Gewebe war, desto kräftiger und machtvoller

der Knorpel wucherte. Er bestätigte den Versuch Leopolds, der nach intravenöser Einspritzung kleinster embryonaler Knorpelpartikelchen in die Vena jugularis eine Unmenge kleinster Knorpeltumoren in den Lungenwegen zerstreut fand. Zahn hat seine Versuche stets mit Erhaltung des Perichondriums ausgeführt und fand dieses nachher ziemlich massig, teilweise von großem Zellreichtum, ohne sonstige Veränderungen. Bei Transplantationen von Knorpel älterer Tiere, die er an den gleichen Tieren an anderen Stellen oder an anderen Tieren der gleichen Gattung ausführte, erzielte auch er niemals Wachstumserscheinungen. Er beobachtete stets einen fettigen Zerfall und Resorption. Über die Art, wie foetales transplantiertes Knorpelgewebe fortbestehen und wuchern kann, bildete er sich die Theorie, daß das Wachstum stets am kräftigsten nach der Seite des geringsten Widerstandes erfolge und an den Stellen, wo das umgebende Gewebe am gefäßreichsten sei. Die Wucherung im Knorpelkeime erfolge in seinem centralen Teile durch Vermehrung seiner intercellularen Grundsubstanz, an der Peripherie dagegen durch direkte Neubildung von Knorpelzellen von der inneren Schicht des Perichondriums aus. In seiner Folgerung aus diesen Versuchen und den Beziehungen zu späteren Tumoren ist Zahn nicht zu einem idealen Resultate gekommen. Er konnte sich nicht zu der Ansicht entschließen, daß durch Überpflanzungen Tumoren geschaffen werden könnten, die echten, womöglich malignen Geschwülsten glichen. Dazu waren seine Versuche nicht erfolgreich genug gewesen. Die anfänglichen positiven Erfolge hielten

bei den Experimenten nicht an, wie sich herausstellte. Nach einiger Zeit erfolgte ein Stillstand, es traten regressive Metamorphosen ein, die Transplantationen wurden vollständig resorbiert oder wandelten sich in fertiges, bleibendes Gewebe um.

Die Versuche, die Helferich und zugleich mit ihm Enderlen anstellten, haben für meine Arbeit nicht das Spezialinteresse, da es nicht reine Knorpeltransplantationen waren, sondern diese Transplantationen in Verbindung mit der angrenzenden Epiphyse und einem Teil knöcherner Diaphyse vorgenommen waren. In der Hauptsache fanden Beide starke Degenerationserscheinungen, teilweise vollständigen Schwund des transplantierten Knorpels. Enderlen bestätigte auch noch mikroskopisch diese Resultate, fand aber auch nebenher Regenerationserscheinungen.

Die Versuche von Mangoldts gingen darauf hinaus, festzustellen, welches Schicksal der transplantierte Knorpel habe. Er machte die Versuche in Hinsicht auf eine chirurgische Nutzanwendung, die praktische Anwendung von Rippenknorpelüberpflanzungen bei partiellen Zerstörungen des Kehlknorpels. Solche Knorpelstückchen, an denen das Perichondrium sorgfältig erhalten war, implantierte er Kaninchen und Menschen subcutan. Er fand nach einiger Zeit, daß diese Knorpelstücke nicht gewuchert waren, sondern eingeheilt und unverändert waren. Mangoldt ist der Ansicht, daß für die Lebensfähigkeit des transplantierten Knorpels die Blutzufuhr durch Capillargefäße gar nicht nötig sei, sondern daß der Lymphsaftstrom vollständig genüge, der ihm vom

umgebenden Gewebe zugeführt werde. Daß mit der Zeit bei diesen mit Perichondrium überpflanzten Knorpelstückchen Resorptionsvorgänge auftreten würden, glaubt Mangoldt folgern zu können aus Rundzellenanhäufungen zwischen Knorpel und Perichondrium.

Transplantationsversuche, auf jedes organische Material angewandt, unternahm Fischer. Neben Versuchen mit allem möglichen pflanzlichen und tierischen Materiale machte er weitgehende Versuche mit Knorpelüberpflanzungen. Er transplantierte Knorpel von Tieren gleicher Gattung und trennte scharf Überpflanzungen mit Perichondrium und solche ohne Perichondrium. Er transplantierte embryonalen Knorpel auf ältere Tiere der gleichen Gattung und schloß hieran Versuche mit totem Knorpelmaterial. Weiter transplantierte er lebensreifen kleinen Knorpel auf Tiere einer ganz anderen Gattung, denen er noch zuletzt Versuche mit Transplantationen echter menschlicher Enchondromstücke auf Kaninchen anschloß. Aber trotz seiner so zahlreichen und mannigfachen Versuche erzielte Fischer doch nur sehr wechselnde, nicht überzeugende Resultate. Beständigere Resultate erzielte er, als er Knorpel von Tieren gleicher Gattung benutzte. Wo er mit Perichondrium transplantierte, fand er völlige Einheilung in die neue Umgebung. Wo er ohne Perichondrium transplantierte, traten erst Proliferationserscheinungen auf, denen aber bald Umwandlung in Granulationsgewebe folgte.

Tizzoni[1]) fand bald nach der Transplantation fettige Degeneration mit nachfolgender vollständiger Re-

[1]) S. hinten: Literatur Angaben.

sorption der Knorpelstückchen und zwar durch Eindringen bindegewebiger Stränge von der Peripherie aus, nachdem der Knorpel vorher durch Quellung in seiner Konsistenz gelockert war. Er verwarf die These von Mangoldts, daß die Lymphe schon allein fähig sei, den transplantierten Knorpel genügend zu ernähren. Diese Fähigkeit will Tizzoni nur der Synovia zuerkennen.

Prudden[1]) unterschied bei seinen Knorpeltransplantationsversuchen, ob er lebenden Knorpel überpflanzte oder solchen von einige Zeit vorher getöteten Tieren. Er fand jedoch bei beiden Versuchen in gleicher Weise, wobei er keine Beachtung auf das Perichondrium verwandte, Resorptionserscheinungen, die bei dem Knorpelstück, das vom abgetöteten Tiere überpflanzt war, schneller vor sich gehen sollten, als bei dem Knorpelstück, das er einem lebenden Tiere entnommen hatte.

Ollier[2]) stellte besonders Transplantationsversuche mit Knochen und Periost an, die aber für meine Arbeit ohne Interesse sind. Daneben aber transplantierte er auch Knorpelstücke von lebenden Tieren, nachdem er das Perichondrium sorgfältig entfernt hatte. Er fand dann, daß Knorpel ohne Perichondrium nicht im fremden Gewebe einheilt, sondern daß er allmählich resorbiert wird.

Soweit die Angaben über die Literatur, die für die Knorpeltransplantationen in Betracht kommt. Eine kurze Beschreibung der Art und Weise, wie ich meine experimentellen Versuche ausführte, sowie über die Herstellung

[1]) S. hinten: Literatur-Angaben.

[2]) „ „ „

der mikroskopischen Präparate, will ich einer Erläuterung meiner einzelnen Excisionsbefunde vorausgehen lassen.

Die Transplantationen waren so vorgenommen, daß einige Knorpelstückchen mit beiderseits sorgfältig erhaltenem Perichondrium transplantiert wurden (Excisionen 1 bis 7). Bei einer anderen Gruppe der Transplantationen war an einigen Präparaten das Perichondrium sorgfältig an einer Seite ganz entfernt, an der anderen Seite geschont (Excisionen 8 und 9); an den anderen Präparaten der gleichen Gruppe war das Perichondrium beiderseits vollständig entfernt (Excisionen 10 bis 13). Bei einer dritten Gruppe von Transplantationen wurde das Perichondrium in seiner Gesamtheit an der Knorpelspange gelassen; es wurde aber durch Stiche und Risse auf verschiedene Art künstlich partiell gereizt (Excisionen 14 bis 21).

Die Zeit, welche die Knorpelstücke nach ihrer Transplantation in den fremden Hauttaschen bis zur Excision verbrachten, schwankt zwischen 8 Tagen und fast 3 Monaten. Nähere Angaben hierüber finden sich stets bei den einzelnen Excisionsbeschreibungen.

Die frisch excidierten Stückchen wurden nach Zenkerscher Methode gehärtet; dann kamen sie je einen Tag in Wasser, 76 % Alkohol und 95 % Alkohol. Nach zweitägiger Behandlung mit dünnem Celloidin wurden sie in dickes Celloidin gelegt, einen Tag später auf einen Block geklebt und dann in 76 % Alkohol gehärtet. Die Schnitte wurden in einer Dicke von 15 μ hergestellt und dann nach folgender Methode gefärbt:

Aus dem 75 % Alkohol kamen die Schnitte in Wasser; nachdem sie genug gewässert waren, mehrere Stunden in Haemalaun. Hierauf wurde in Wasser das überschüssige Haemalaun aus den Schnitten gezogen; diese kamen dann ca. eine Minute in van Giesonsche Lösung und nach Abspülung mit Wasser für wenige Sekunden in Orangelösung. Nach mehrfacher Alkoholbehandlung wurden die Schnitte in Carbolxylol und Xylol gelegt und aufgeklebt.

Im folgenden habe ich den mikroskopischen Befund einer jeden Excision beschrieben und am Schluß der Arbeit eine Zusammenstellung der Resultate sowie eine Schlußfolgerung aus ihnen gegeben.

Erste Excision.

Eine Knorpelspange von 1 cm Länge, an der das Perichondrium beiderseits sorgfältig erhalten war, wird acht Tage nach der Transplantation excidiert. Der Knorpel hat sich in seinen Größenverhältnissen nicht verändert; der Dickendurchmesser ist überall gleich. Ringsum ist der Knorpel von einer starken bindegewebigen Kapsel fest eingeschlossen; das Perichondrium, das überall gleich dick und glatt ist, zeigt keine Veränderung; es ist nirgends ein entzündlicher Prozeß erkennbar. Im Knorpel selbst sind viele Zellkerne im Schnitt nicht sichtbar; das Protoplasma der Zellen ist klar, aber meist deutlich geschrumpft; die Grundsubstanz ist homogen; die Reihenstellung der Knorpelzellen ist gewahrt; die Kerne sind meist rund, nur einige haben ovale Gestalt. Der Randzone des Knorpels zu werden die Knorpel-Höhlen und -Zellen

kleiner, um allmählich in das Perichondrium überzugehen.

Einige sehr kleine Knorpelstückchen, die bei der Transplantation zufällig mit der Schere abgetrennt wurden, sind in der Nähe der Knorpelspange, aber vollständig von ihr getrennt, fest eingewachsen und von einer bindegewebigen Kapsel umgeben. Diese Stückchen zeigen starke Resorptionserscheinungen. Es fällt besonders die unregelmäßige Form der Grundsubstanz auf; diese ist an manchen Stellen viel breiter als an anderen, wo sie eben nur noch angedeutet ist; es macht den Eindruck, als ob die Grundsubstanz gequollen wäre. Nur noch wenige Knorpelhöhlen mit einliegenden Zellen sind erhalten und zwar an der Seite, wo das Perichondrium an dem abgesprengten Stücke festgeblieben ist. Die Zellen haben stark geschrumpftes und körnig getrübtes Protoplasma, in dem die Kerne aber meist noch erhalten sind. In die Knorpelhöhlen, die nicht vom Perichondrium gedeckt waren, hat sich reichlich Bindegewebe hineingelegt, nachdem es die Grundsubstanz durchbrochen hat. Feine bindegewebige Züge kann man centripetal in der Grundsubstanz wahrnehmen.

Zweite Excision.

Eine Knorpelspange mit beiderseits erhaltenem Perichondrium wird transplantiert und vierzehn Tage später excidiert. Ein breiter Bindegewebsstrang hat den transplantierten Knorpel von allen Seiten fest umschlossen. In einen ungewollten Scherenschnitt, der gut $^2/_3$ der Knorpelbreite durchtrennt hat, ist reichlich

Bindegewebe hineingewuchert; man sieht, wie schon hier der Knorpel zu beiden Seiten des Schnittes von einem feinen bindegewebigen Netze durchzogen ist. Die Knorpelspange selbst bietet im allgemeinen das Bild des normalen Knorpelbaues. In der Mitte finden sich große Knorpelhöhlen mit breiter Membran und großen Zellen, die nach der Peripherie zu kleiner werden. Das Protoplasma ist geschrumpft, ist aber mitsamt den Kernen gut erhalten. Die Knorpelgrundsubstanz ist überall gleichmäßig, zeigt keine Trübung. Die randständigen Knorpelzellen haben flache ovale Form mit länglichen, deutlich konturierten Kernen.

Die Knorpelspange ist durch den schon erwähnten starken bindegewebigen Keil, der sich in den Schnitt gedrängt hat, stumpfwinklig geknickt. In die Knorpelhöhlen, die durch den Schnitt getroffen waren, hat sich das Bindegewebe hineingelegt. Andere, dem Schnitt nahe anliegende Knorpelhöhlen und in ihnen die Zellen, die von dem bindegewebigen Keile nicht durchbrochen sind, sind durch den starken Druck lang-oval geworden, zeigen aber gar keine degenerativen Veränderungen, die durch die Kompression hätten entstehen können. Starke, zum Teil auch deutlich körnige Trübung hat die Grundsubstanz in der Umgebung des Keiles.

Dritte Excision.

Ein längliches Knorpelstück wird excidiert, das vor drei Wochen mit voller Schonung des Perichondriums transplantiert war. Irgendwelche wesentlichen pathologischen Veränderungen sind nicht vorhanden. Wieder

findet sich das transplantierte Knorpelstück fest von Bindegewebe umwachsen. Das Perichondrium liegt überall dem Knorpel fest auf. Die Knorpelzellen haben deutlichen, meist rundlichen Kern, klares, etwas geschrumpftes Protoplasma. Die Zwischensubstanz verteilt sich gleichmäßig und zeigt überall das gleiche homogene Bild. Der Übergang der centralen Knorpelzellen zur Peripherie und in das Perichondrium zeigt keine Absonderlichkeiten.

Vierte Excision.

Ein kleines Stück Knorpel, dessen Perichondrium an beiden Seiten erhalten bleibt, wird sechs Wochen nach der Überpflanzung excidiert. Die Knorpelspange liegt fest in einer Bindegewebskapsel. Das Perichondrium zeigt ringsum normale Stärke und Beschaffenheit und hat einen innigen Zusammenhang mit der bindegewebigen Kapsel gebildet. Die Knorpelspange ist unregelmäßig geformt. An einigen Stellen ist sie dünner geworden, während das eine Ende geringe kolbige Verdickung zeigt. Doch geht diese Verdickung nicht von irgend welcher Zellvermehrung aus; die Grundsubstanz ist etwas gequollen. Die verschmälerte Stelle läßt sich auf eine Kompression des umgebenden Bindegewebes zurückführen, denn an der Stelle liegt Bindegewebe besonders reichlich. An dem der kolbigen Auftreibung entgegengesetzten Ende des Knorpelstückes hat sich ein sehr kleiner Auswuchs gebildet, sprossenförmig, der aus etwa acht kleinen ovalen Knorpelzellen besteht. Das Perichondrium ist an dieser Stelle dachförmig über dem Sproß abgehoben. Diese kleinen Knorpelzellen haben klares Protoplasma

mit rundlichem Kerne. Ihre Knorpelhöhlen heben sich noch nicht scharf ab.

Fünfte Excision.

Es wird ein Knorpelstück mit vollständig erhaltenem Perichondrium transplantiert und nach 6 Wochen excidiert. Der Knorpel zeigt dann mikroskopisch keine Veränderungen. Er ist ganz in seine neue Umgebung eingeheilt, von einer Bindegewebskapsel fest umgeben. Die Knorpelzellen haben ganz normales Aussehen, die Grundsubstanz zeigt nirgends abnorme Quellung und ist nicht getrübt. Die Kerne sind gut erhalten, haben deutliche Konturen. In der Nähe der einen Schmalseite der Knorpelspange ist durch einen Riß ein kleines Knorpelstück vollständig von der Spange losgetrennt worden. Der Rißkanal ist vollständig von perichondralem Bindegewebe ausgefüllt, das keilförmig aussieht. Das abgetrennte Stück ist in Resorption begriffen. Bindegewebe ist durch die Grundsubstanz gedrungen und füllt die Höhlen vollkommen aus. Die Zellen sind dadurch ganz platt an die Wandung gedrückt und zeigen starke Protoplasmatrübung. Kerne sind nur noch in Brocken vorhanden.

Sechste Excision.

Ein vor neun Wochen transplantiertes Knorpelstück wird excidiert. Das Perichondrium war sorgfältig geschont. Die überpflanzte Knorpelspange ist vollständig eingeheilt. Die Größenverhältnisse des Knorpels sind normal geblieben. Nirgends ist eine abnorme Verdickung zu sehen. Das Perichondrium liegt dem Knorpel fest an und ist nicht

verändert. Knorpelzellen liegen mit wenig geschrumpftem Protoplasma und deutlichen Kernen in den sich normal verhaltenden Knorpelhöhlen. Die Grundsubstanz zeigt keine Besonderheit.

Siebente Excision

zeigt ein Knorpelstück, das elf Wochen nach der Transplantation, wobei ebenfalls beiderseits das Perichondrium vollkommen erhalten blieb, herausgenommen wurde. Das mikroskopische Bild ist das eines normalen Knorpels. Die Reihenstellung ist nicht verschoben. Die Zellen haben klares, ungetrübtes Protoplasma mit deutlichen Kernen. Der Übergang vom centralen Knorpelteile zur Randzone und in das Perichondrium zeigt keine Veränderung. Das Perichondrium liegt allerwärts dem Knorpel innig an und geht allmählich in die bindegewebige Kapsel über.

Achte Excison.

An einem länglichen Knorpelstück wird an der einen Längsseite das Perichondrium sorgfältig vollständig abgekratzt und der Knorpel transplantiert. Nach drei Wochen wird er excidiert. Es zeigt sich die Knorpelspange in starker Resorption begriffen. Die Länge ist noch erhalten. Die hauptsächlichsten Resorptionsvorgänge sind an der Spangenbreite. In massigen Zügen hat sich an der vom Perichondrium entblößten Seite Bindegewebe entwickelt und sich in den Knorpel hineingeschoben; auch in die Knorpelhöhlen ist es nach Durchbruch durch die umschließende stark getrübte Grundsubstanz hinein-

gedrungen. Hier sind fast gar keine Knorpelzellen mehr vorhanden. Die Grundsubstanz ist unregelmäßig in ihrer Dicke und hat einen graubläulichen Farbenton angenommen. An der vom Perichondrium nicht entblößten Knorpelseite ist das Knorpelgewebe noch nicht angegriffen, da es durch die Knorpelhaut vorläufig noch geschützt war, die in gleichmäßiger Stärke und ohne sichtbare Veränderung die Knorpelspange gegen das umgebende Bindegewebe abschließt.

Neunte Excision.

Ein Stück einseitig vom Perichondrium entblößten Knorpels ist transplantiert und nach vier Wochen excidiert. Wieder ist die Knorpelspange allseitig fest von Bindegewebe umgeben, das an der abgeschabten Seite des Knorpels feine Sprosse in den Knorpel hineinsendet. Die Form der Knorpelspange ist noch gewahrt; aber sie zeigt deutlich den Eindruck vorgeschrittener Resorption. Der äußere Knorpelrand hat eine ringsum verlaufende nekrotische Zone von schmutzig grauem Farbenton. Das Knorpelgewebe ist verwaschen. Die Knorpelhöhlen sind teilweise verödet, und an ihrer Stelle liegt eine homogene graue Masse. Die Zwischensubstanz ist unregelmäßig in Farbe und Aussehen. Die vorhandenen Zellen sind stark geschrumpft, mit zackigen Konturen und starker körniger Trübung. Auch die Kerne sind getrübt und zackig konturiert.

Zehnte Excision (a).

Es werden an einem Knorpelstückchen beide Seiten sorgfältig vollständig vom Perichondrium entblößt. Vier

Wochen nach der Transplantation wird das Knorpelstück excidiert. Bindegewebe hüllt die Knorpelspange ringsum fest ein. Diese selbst ist wenig und unregelmäßig gefärbt, zeigt Quellung der Grundsubstanz mit Trübung und Aufhebung der Reihenstellung. Die Randzone des Knorpels ist ringsum eine nekrotische, die schon teilweise aus einer grauen homogenen Masse besteht. Die Anzahl der Knorpelhöhlen ist vermindert, und diese sind ersetzt durch eine homogene graubläuliche Substanz. Durch einen Scherenschlag bei der Transplantation wurde ein Knorpelstückchen von seinem Zusammenhange mit der Knorpelspange losgesprengt. Die Basis dieses Stückes hat fast die Länge der Knorpelspange. Das Stück selbst ist schon zum größten Teil resorbiert. In breiten Zügen umlagert Bindegewebe den Rest und ist in die Knorpelgrundsubstanz und nach Durchbruch durch diese in die Knorpelhöhlen gewuchert, noch eben deren Konturen erkennen lassend. Der größte Teil dieses Knorpelstückchens ist eine homogene wenig gefärbte Masse, nur in dem centralen Teile sind noch einige Knorpelelemente erkennbar; aber auch diese sind schon degenerativ verändert.

Excision analog der zehnten (b).

Ein kleines schmales Knorpelstück, das an beiden Seiten energisch vom Perichondrium befreit wird, ist transplantiert. Nach drei Wochen soll es excidiert werden. Dabei ergibt sich trotz sorgfältiger Untersuchung, daß auch nicht der geringste Rest der Knorpelspange übrig geblieben ist. Der ganze Knorpel ist vollständig resorbiert worden. An seiner Stelle liegt ein dichtes Bindegewebe.

Elfte Excision.

Eine Knorpelspange wird auf beiden Seiten sorgfältig vollständig vom Perichondrium befreit und transplantiert. Nach sieben Wochen Herausnahme. Im mikroskopischen Präparate fällt auf den ersten Blick die an einer Stelle enorme Dickenzunahme der Knorpelspange auf. Man kann aber erkennen, daß es sich nicht um Vergrößerung durch Zellvermehrung handelt, sondern um einen starken Quellungsprozeß in der Knorpelgrundsubstanz, der teilweise so stark ist, daß Knorpelhöhlen nebst einliegenden Zellen zu schmalen stabförmigen Gebilden komprimiert wurden. Die Reihenstellung im Knorpel ist vollständig aufgehoben. Die Zellen sind körnig getrübt und stark retrahiert. Auch die Zellkerne sind in Mitleidenschaft gezogen. Sie liegen plattgedrückt eng an der Zellwand, zeigen unregelmäßige Konturen und körnigen Zerfall. Mehrere Stellen im Knorpel lassen schon gar keine Höhlen mehr erkennen, ebensowenig Zellelemente, sondern sind umgewandelt in kernlose homogene graubläuliche Inseln. Eine intensivere blaue Färbung des Knorpelgewebes ist nur noch in dem centralen Teile zu sehen. Die Knorpelrandzone hat eine der Bindegewebsfärbung analoge Tinction angenommen. Hier lassen nur noch einige Knorpelhöhlen, die schon mit Bindegewebe ausgefüllt sind, auf früheren Knorpel schließen. An einzelnen Stellen ist das umgebende Bindegewebe schon zapfenförmig in den Knorpel hineingewuchert.

Zwölfte Excision.

Eine ziemlich dicke Knorpelspange wird ohne eine Spur von Perichondrium transplantiert, wobei sie mehrere

kleine Schnittverletzungen in ihrem mittleren Teile erhalten hat. Nach zehn Wochen Excision. Das mikroskopische Bild zeigt beachtenswerte Veränderungen. Der ganze Knorpel ist ringsum fest von einer starken bindegewebigen Kapsel eingeschlossen. Er hat starke Unregelmäßigkeit in seiner Reihenstellung und in den Formen seiner histologischen Bestandteile. Die Grundsubstanz ist unregelmäßig verbreitert. Einige Inseln im Knorpel lassen schon keine Höhlen oder Zellen mehr erkennen, sondern zeigen eine diffuse homogene schmutzig blaugraue Substanz. Die Randzone der Knorpelspange ist verwaschen, von graurötlicher Tinction, in der Knorpelbestandteile nur vereinzelt undeutlich erkennbar sind. An manchen Stellen hat sich Bindegewebe von außen her in arrodierte Knorpelhöhlen hineingelegt. Die oben erwähnte nekrotische Randzone folgt nun den Stichkanälen zu beiden Seiten in das Innere des Knorpels. Diese Stichkanäle sind keilförmig auseinander getrieben mit der Keilspitze in das Knorpelcentrum durch dichtes mächtig angeordnetes Bindegewebe. Dieses hat die dem Kanale anliegenden Knorpelhöhlen samt einliegenden Knorpelzellen zu lang-ovalen Gebilden zusammengepreßt. An einer Stelle hat das Bindegewebe bereits die ganze Knorpeldicke durchwuchert, und von hier aus ist es auch radiär in den Knorpel hineingewachsen. Ein größeres Knorpelstückchen von dreieckiger Form, das durch zwei Stichkanäle nahezu isoliert war, ist fast ganz resorbiert. Nur ein kleines Inselchen ist übrig geblieben, zeigt noch einige Knorpelkapseln mit degenerierten Zellen, die stark retrahiert sind. Alles übrige ist eine homogene zackig

konturierte Masse, in das Bindegewebe schon zapfenförmige Ausläufer sendet. Die Hauptknorpelspange zeigt auch schon deutliche Resorption. In Keilform hat sich an einer Stelle Bindegewebe einen Weg in den Knorpel gebahnt und zwar querverlaufend durch die Längsrichtung des Knorpels. Auf diese Art ist ein beträchtlich großes Knorpeldreieck von dem Hauptstücke nahezu abgelöst. Feine bindegewebige Faserzüge haben schon den Weg vorgezeichnet, auf dem die starken Bindegewebsmassen nachfolgen werden; dadurch wird eine völlige Lostrennung und damit auch eine schnelle Resorption herbeigeführt werden. An einer anderen Stelle sieht man diesen resorbierenden Vorgang vom Bindegewebe aus im Beginne, wo nur ein kleiner winziger Zapfen in den Knorpel hineingeht. So muß bald der Knorpel, in kleine Inseln zerrissen, der schnellen Resorption anheimfallen. Die starke Vergrößerung zeigt starke Quellung der Grundsubstanz, die körnige Trübungen enthält. Diese Quellung hat eine Verschiebung der Knorpelhöhlen bewirkt. Vielfach sind diese flach zusammengepreßt.

Dreizehnte Excision.

Eine Knorpelspange wird anolog der vorigen beiderseits vom Perichondrium befreit und transplantiert; es ist aber darauf geachtet, daß der Knorpel nicht die geringste Stichverletzung erhält. Nach zehn Wochen wird die Spange excidiert. Sie zeigt bei mikroskopischer Betrachtung deutliche, wenn auch nur geringe Veränderungen. Dichtes Bindegewebe umgibt den nackten Knorpel von allen Seiten. An einigen Stellen sind die Anzeichen

der Knorpelresorption zu konstatieren. Die Reihenstellung der Knorpelhöhlen ist verschoben. Die ehemals glatte Randzone der Knorpelspange ist stärker angegriffen als der centrale Knorpelteil. Die Randzone macht einen nekrotischen Eindruck, hat eine blasse graurötliche Färbung (Bindegewebe) angenommen. Der Knorpel ist zackig ausgefranst, die Knorpelhöhlen von Bindegewebe durchbrochen und ersetzt. Die Zwischensubstanz ist unregelmäßig angeordnet mit geringen Trübungen. Die Knorpelzellen sind geschrumpft, weniger im ganz centralen Teil der Spange, mehr der Peripherie zu. Die Kerne sind polymorph mit rissigen Konturen.

Vierzehnte Excision.

Es ist ein Knorpelstück überpflanzt, an dem an seiner einen Längsseite das Perichondrium an mehreren Stellen zugleich durch Stiche und Risse verletzt war. Das Perichondrium der anderen Knorpelseite ist geschont. Nach Verlauf von drei Wochen wird die Excision vorgenommen. Es zeigen sich nun im mikroskopischen Präparate äußerst auffällige Veränderungen. Die Knorpelspange war umgeknickt transplantiert worden, in stumpfem Winkel, und zwar so, daß die vom Perichondrium teilweise entblößten Seiten die Innenseite der Spangenschenkel bilden und einander zugekehrt sind. An diesen Stellen haben sich enorme Wucherungen von jungem Knorpel gebildet. In ihrer ganzen Ausdehnung ist dadurch die Knorpelspange unregelmäßig verdickt, um das doppelte breiter geworden. Das mikroskopische Bild erweckt den Anschein, als ob diese neuen Knorpelproliferationen sich einander entgegenzu-

streben suchen. Das zwischen den beiden Knorpelschenkeln liegende Bindegewebe ist zum größten Teil durch die wachsenden Knorpelneubildungen verdrängt, in seinen Überbleibseln liegen allerwärts feine Ausläufer des neuen Knorpels verstreut. Die transplantierte Knorpelspange zeigt starke Resorptionserscheinungen neben ausgedehnten Neubildungen; bis auf einen schmalen Streifen von ungleicher Stärke ist sie verschwunden. Die Grundsubstanz ist blaß graublau gefärbt, zeigt an einigen Stellen feine fasrige Züge oder körnige Trübung. An der Grenze zwischen dem alten Knorpel und dem neugebildeten Knorpel sind Knorpelhöhlen durchbrochen und ausgefüllt mit mehreren jungen Knorpelzellen. Das verletzte Perichondrium ist nicht mehr scharf abzugrenzen; es hat mehr den Charakter eines perichondralen Bindegewebes angenommen und geht untrennbar in umgebendes Bindegewebe über. An der Außenseite der Knorpelspange hat sich der alte Knorpel unter dem deckenden, vollständig erhaltenen Perichondrium noch am besten erhalten. Die alten Knorpelzellen an der Innenseite der Spange zeigen starke Protoplasmaschrumpfung, die mehrfach von körnig trüber Beschaffenheit ist. In vielen Zellen sind die Kerne ausgefallen. Wo sie noch vorhanden sind, sind sie deutlich gekörnt. Andere Kerne sind schon zerfallen. Der neugebildete Knorpel hat wenig Grundsubstanz mit verhältnismäßig großen Höhlen, deren Inhalt aus zwei bis vier Knorpelzellen besteht. Die Grundsubstanz hat äußerst feine, netzförmig verbreitete Faserzüge. Ab und zu trifft man noch in einzelnen Zellen zwei Kerne, die auf eine abgelaufene Mitose schließen lassen. Die Zellkerne zeigen

unregelmäßige Form und Größe, teils oval, teils rund. Die Grundsubstanz, die eine etwas rötliche Tinction angenommen hat, ist gleichmäßig transparent. Die Zellmembranen heben sich scharf ab. Das Zellprotoplasma, das in einigen Zellen geringe Schrumpfung zeigt, ist klar.

Fünfzehnte Excision.

Eine Knorpelspange wird transplantiert, und zwar wird wieder der Versuch unternommen, das Perichondrium nicht zu entfernen, sondern an verschiedenen Stellen durch künstliche Risse und Stiche mechanisch zu reizen. Nach Ablauf von sechs Wochen wird die Knorpelspange excidiert und zeigt mikroskopisch bemerkenswerte Veränderungen. Zunächst ist der Knorpel in seiner äußeren Form und Gestalt stark verändert; er hat eine langgestreckte kolbenförmige Umwandlung erfahren; besonders an dem einen Ende ist die Knorpelspange ganz enorm verdickt. Der Grund für die Größenzunahme liegt in einer Wucherung von jungem Knorpel zwischen Perichondrium und altem Knorpel. An dieser Stelle hat das Perichondrium keine Continuitätstrennung erfahren. An der anderen Seite gegenüber dieser Neubildung sieht man zwei Stichkanäle, die bei der Transplantation künstlich hervorgerufen waren.

Ein größerer Stichkanal geht bis über die Mitte der Knorpelbreite mit breitem Durchmesser, von da ab in einem feinen Kanale weiter bis zum gegenüberliegenden Perichondrium, das durch den Stich angerissen ist, aber nicht vollständig durchbohrt wurde. Ein zweiter, kleinerer Stichkanal, der in einer kleinen Entfernung von

der Anfangsstelle des ersten beginnt, dann schräg verlaufend im Centrum der Knorpelspange in den ersten Stichkanal einmündet, hat auf diese Weise ein Knorpeldreieck aus seinem Zusammenhange gelöst. In die beiden Stichkanäle hat sich nun reichlich Bindegewebe eingelagert, das eine feste Kapsel um das Dreieck gebildet hat. Dieses Knorpeldreieck ist bereits stark der Resorption anheimgefallen. Sein größter Teil läßt schon gar keine Knorpelelemente, wie Höhlen oder Grundsubstanz erkennen, sondern bildet eine homogene etwas graurötlich gefärbte Masse.

Die Knorpelneubildung an der gegenüber liegenden besteht aus zahlreichen, eng aneinander liegenden Knorpelhöhlen mit je drei bis vier und fünf Knorpelzellen, die klares, etwas retrahiertes Protoplasma und meist runde Kerne haben. Die Grundsubstanz ist sehr schmal und homogen. Je näher man dem Perichondrium kommt, desto kleiner werden die Knorpelhöhlen und die Zellen; dicht am Perichondrium sind die Knorpelzellen meist paarweise angeordnet, haben aber noch keine Knorpelhöhle. Irgend eine mechanische Verletzung ist hier am Perichondrium nicht mehr zu erkennen. Glatt und von gleichmäßiger Dicke, schließt es die Neubildung, die das Perichondrium nirgends vorgewölbt hat, vom umgebenden Bindegewebe ab, in das es allmählich übergeht.

Sechzehnte Excision.

Eine Knorpelspange wird transplantiert. Das Perichondrium bleibt beiderseits erhalten, wird aber an einer Stelle durch einige Stiche, die nicht ganz durch das

Perichondrium hindurchgehen, mechanisch gereizt. Nach kurzer Zeit, nach drei Wochen, wird die Excision gemacht. Am mikroskopischen Präparate zeigt sich, daß die transplantierte Knorpelspange bei der Überpflanzung umgebogen war und dann hakenförmig eingewachsen war. Das mechanisch gereizte Perichondrium liegt an der inneren Concavität des Knorpelbogens. Das an der Außenseite der Knorpelspange liegende Perichondrium ist völlig intakt. Der umgebogene Teil des Knorpelstückchens ist beträchtlich verändert, während der übrige Teil normal geblieben ist. Die ganze Spange ist fest von Bindegewebe umgeben. Das gebogene Ende ist deutlich verschmälert und läuft nach der Spitze zu keilförmig aus. Hier hat das stark gewucherte Bindegewebe den Knorpel comprimiert. Das Perichondrium ist an der Stelle der stärksten Spannung verdickt; zwischen ihm und dem Knorpel ist ein vorgeschrittener Schwund des randständigen Knorpelgewebes bemerkbar; die Grundsubstanz ist vielfach verschmälert und ausgefranst; die Reihenstellung der Knorpelhöhlen hat bogenförmige Verschiebung erfahren. Einige Knorpelhöhlen sind durchbrochen und haben keinen Zellinhalt mehr. Wenige Knorpelhöhlen mit einliegenden degenerierten Zellen haben sich noch erhalten und liegen zerstreut zwischen jungem neugebildeten Knorpelgewebe, das von dem verdickten Perichondrium von seiner Innenschicht aus zahlreiche kleine Knorpelzellen gegen den Knorpel sendet. Die jungen Knorpelzellen entbehren noch zum größten Teil der Höhle; wo diese schon angelegt ist, ist sie sehr dünn und enthält drei bis vier Knorpelzellen mit meist länglichem Kerne. Das Zell-

protoplasma ist klar und nicht geschrumpft. Das nicht umgebogene Ende der transplantierten Knorpelspange ist mikroskopisch nicht verändert. Es liegt in einer bindewebigen Kapsel fest eingeschlossen. Das Perichondrium ist nirgends verletzt. Die Reihenstellung im Knorpel hat sich nicht verändert. Die Grundsubstanz bietet nichts besonderes. Das Protoplasma der Knorpelzellen ist meist geschrumpft; in manchen Zellen ist es getrübt; die Zellkerne sind von rundlicher Form ohne Besonderes.

Siebzehnte Excision.

Eine Knorpelspange, an der an einigen Stellen das beiderseits erhaltene Perichondrium mechanisch durch Stiche verletzt war, bleibt drei Wochen überpflanzt. Man findet dann im Präparate eine allgemeine enorme Verdickung der Spange; fast um das Doppelte hat die Spangenbreite zugenommen. In ihr sind die Knorpelhöhlen teilweise eröffnet; von den einliegenden Zellen ist nichts mehr vorhanden. Die Stichdefekte, die durch das Perichondrium hindurchgingen, sind durch perichondrales Bindegewebe glatt abgeschlossen. Im Gebiete dieser perichondralen Verletzungen sind starke Knorpelneubildungen vorhanden. Von der Innenseite des Perichondriums ausgehend, sieht man zahlreiche junge neugebildete Knorpelzellen, manchmal drei bis vier in einer Höhle, sich in die alte Knorpelspange hinein erstrecken. An anderen Stellen liegen die jungen Zellen noch frei ohne Knorpelhöhle. Durch die Wucherungen sind die alten Knorpelhöhlen durchbrochen und ihr Lumen ist vollständig durch junge Knorpelzellen ausgefüllt. Die jungen Knorpellzellen

haben schwach conturierte Zellmembran; die Grundsubstanz ist noch spärlich; das Protoplasma ist dicht, klar und nicht retrahiert. In manchen Zellen sind zwei Kerne vorhanden. Die Kerne sind teils oval, teils rund, haben ziemliche Größe und sind scharf konturiert.

Achtzehnte Excision.

Zwei längliche Knorpelstückchen werden transplantiert und zwar so, daß ihre schmalen Enden in spitzem Winkel aneinander gelegt werden, sich aber nicht berühren. An diesen schmalen Enden ist das Perichondrium absichtlich mechanisch durch Stich und Riß gereizt. Nach Ablauf von vier Wochen werden die beiden Stückchen in Zusammenhang sorgfältig excidiert. Im mikroskopischen Bilde zeigt sich, daß zwischen den beiden Knorpelenden im Bereich des Winkels ein beträchtlicher Zwischenraum geblieben ist, der vollständig von perichondralem Bindegewebe ausgefüllt war. In ihm ziehen stark entwickelte Züge von gewuchertem jungen Knorpel von einer Spange zur anderen, die auch schon sich innig vereinigt haben, sodaß jetzt nicht mehr viel von dem Bindegewebe übrig geblieben ist. Die jungen Knorpelwucherungen sind sehr dicht. Ihre Grundsubstanz ist noch sehr wenig ausgeprägt. In Höhlen liegen die Knorpelzellen zu mehreren, deren Kerne polymorph sind. An einigen Stellen vermißt man die Knorpelhöhlen noch vollständig. Der ganze Prozeß gibt das deutliche Bild einer Callusheilung, nur daß hier eine fortschreitende Wucherung vorhanden ist. An der einen Knorpelspange entlang, an ihrer Innenseite, zieht die Knorpelwucherung weiter. Die

Randzone des alten Knorpels ist dadurch höckerig ausgefranst und zeigt deutliche Zeichen der Resorption. An manchen Stellen hat der junge Knorpel die alten Knorpelhöhlen eröffnet und deren Lumina völlig ausgefüllt. Die Grundsubstanz ist rissig und teilweise nekrotisch, von blaßgrauer Färbung.

Neunzehnte Excision.

An einem Knorpelstück ist das Perichondrium beiderseits unverletzt geblieben bis auf eine Stelle von mäßiger Ausdehnung, wo es bei der Transplantation künstlich vollständig abgehoben wurde. Excidiert wird der Knorpel nach vier Wochen. Die Knorpelspange, die bei der Transplantation von gleichem dicken Durchmesser war, zeigt starke Verdickung im Gebiet der perichondralen Beschädigung, die sich an einem Ende der Spange befindet. Hier hat der Knorpel kolbenförmige Gestalt angenommen und zwar durch subperichondrale Knorpelwucherungen. Der alte Knorpel ist zum Teil schon resorbiert; in ihn hinein zieht dicht gestellter junger Knorpel mit vollständig ausgebildeten Knorpelhöhlen. Der übrige Teil der transplantierten Knorpelspange ist fest von einer bindegewebigen Kapsel eingeschlossen und zeigt keine Veränderungen. Das Perichondrium liegt dem Knorpel glatt an und vermittelt einen allmählichen Übergang zu dem Bindegewebe.

Zwanzigste Excision.

Transplantation eines länglichen Knorpelstückes mit partiell gereiztem und durchtrenntem Perichondrium. Das

übrige Perichondrium liegt dem Knorpel fest an. Die Knorpelspange wurde umgeklappt transplantiert in starker Biegung, sodaß die beiden Schenkel nahe aneinander zu liegen kamen. Da der Knorpel nicht in der Bogenstellung bleibt, wird die Spannung durch einen Einschnitt in Perichondrium und Knorpel aufgehoben. Die Excision erfolgt nach Verlauf von drei Wochen. Das Präparat zeigt enorme Knorpelwucherungen. Von der ursprünglichen langrechteckigen Form der Knorpelspange ist wenig übrig geblieben, nur ein schmaler ungleich beschaffener, stark höckriger Streifen, der vielfach von Bindegewebe und jungen Knorpelmassen in kleine Inseln abgetrennt ist. Der schmale Innenraum zwischen den Spangenschenkeln ist von Bindegewebe und besonders von jungem gewuchertem Knorpel ausgefüllt. Der alte Knorpel zeigt starke Resorptionsvorgänge. Von wo die Neubildungen ausgehen, läßt sich nicht mehr erkennen, da diese schon zu ausgebreitet sind. Man sieht aber deutlich, daß die Knorpelmassen an der Innenseite das Bestreben haben, sich einander zu nähern. Die Neubildungen, die an der Außenseite der Knorpelspange vorhanden sind, haben sich ihren Weg in das Knorpelinnere gebahnt. Hier kann man auch noch erkennen, daß die Wucherungen von Stichkanälen ausgehen, in denen das Perichondrium verdickt ist; diesem liegen ganz junge Knorpelzellen ohne Höhlenbildung eng an, während die schon weiter in das Knorpelinnere gewucherten jüngeren Knorpelzellen bereits in Höhlen zu mehreren angeordnet sind. Die Reihenstellung ist hier schon ausgeprägt. Die hyaline Grundsubstanz des jungen Knorpels bildet an den meisten

Stellen schon ein regelmäßiges Maschenwerk. Das Zellprotoplasma ist klar und an einigen Stellen etwas geschrumpft; die Kerne heben sich deutlich ab. In den noch vorhandenen alten Knorpelinseln sind weitgehende degenerative Veränderungen. Manchmal sind mehrere Knorpelhöhlen dicht aneinander gelagert, die zwischen sich nur noch einen eben erkennbaren Streifen von Grundsubstanz enthalten. An anderer Stelle ist die Grundsubstanz sehr stark gequollen und bildet eine schmutzig graublaue homogene Masse, in der die histologischen Knorpelbestandteile untergegangen sind. Die noch vorhandenen Knorpelzellen sind stark getrübt und geschrumpft. Ihre Kerne sind teils randständig und haben flache Form, teils sind sie rundlich, zeigen aber schon deutlichen körnigen Zerfall.

Einundzwanzigste Excision.

Drei Knorpelspangen wurden so umgeklappt transplantiert, daß die beiden Schenkel nahe aneinander zu liegen kamen, sich jedoch nirgends berührten. Um die Spannung des wenig elastischen Knorpels zu heben, wurde von der Außenseite aus im Scheitel der Winkel ein Einschnitt gemacht, der Perichondrium und Knorpel vollständig durchtrennte, jedoch das Perichondrium der inneren Spangenseite nur an seinen inneren Schichten ritzte. Dadurch blieben die beiden Knorpelschenkel in festem Zusammenhange.

Die erste Spange wurde nach drei Wochen excidiert, die zweite nach vier Wochen, die dritte noch einige Tage später. An den verschiedenen Schnitten läßt

sich der Verlauf des Transplantationsversuches schön verfolgen.

Auf dem ersten Präparate liegen an dem Orte der Continuitätstrennung im Scheitelwinkel feine dichte Bindegewebszüge, die sich in die Lücke hineingelegt haben und eine Verbindung wieder hergestellt haben. Die ganze Knorpelspange liegt in einer Bindegewebskapsel. Von dem geritzten Perichondrium aus ziehen kleine Züge neugebildeten Knorpels gegen das die Lücke ausfüllende Bindegewebe und gegen den alten Knorpel an; diesen hat er schon etwas comprimiert und vor sich hergedrängt, wie man an der bogenförmigen Reihenstellung im alten Knorpel erkennen kann. In diesem Gebiete hat der alte Knorpel schon mehrfache Trübungen in seiner Grundsubstanz und in seinen Zellen. Die beiden Schenkel der Knorpelspange haben normales Verhalten.

Ein Präparat der zweiten, etwas später erfolgten Excision zeigt einen starken Fortschritt in der Knorpelwucherung, die schon nicht mehr an der Scheitelwinkelstelle der Spangen lokalisiert geblieben ist. Die ehemalige Continuitätstrennung ist vollständig beseitigt durch enorme Wucherungen von jungem Knorpel. Diese Wucherungen haben sich an der Innenseite der Schenkel entlang fortgepflanzt, dabei den Innenwinkelraum stark verengernd. Die alten Knorpelspangen sind bereits stark in Resorption begriffen. Das Perichondrium zeigt hier an der Innenseite einzelne feine Stiche. Der Rand des alten Knorpels ist nekrotisch verfärbt und teilweise stark arrodiert. Nur ein schmaler Streifen ist von den Spangen übrig geblieben, und dieser zeigt schon starke degenerative

Veränderungen. Die Färbung ist der des Bindegewebes ähnlich geworden. Grundsubstanz und Knorpelhöhlen bilden Inseln von einer homogenen wenig färbbaren Masse. Einige Knorpelhöhlen haben sich noch erhalten, in denen stark veränderte Zellen mit stark geschrumpftem Protoplasma und körnig zerfallenen Kernen liegen. Die noch teilweise bestehende Randzone der alten Knorpelspangen zeigt nekrotische Veränderungen. Der junge neugebildete Knorpel ist kleinzellig; in den verhältnismäßig großen, schon deutlich ausgebildeten Knorpelhöhlen liegen durchschnittlich zwei bis drei Knorpelzellen. Die Kerne sind meist von ovaler Gestalt und randständig. Manche Zellen haben zwei kleinere Kerne. Die Grundsubstanz ist schon regelmäßig angelegt und hat eine der Bindegewebsfärbung ähnliche rötliche Tinction angenommen. Die Reihenstellung im jungen Knorpel ist noch nicht allenthalben ausgeprägt.

Das Präparat der dritten Excision zeigt gleiche Vorgänge, wie sie eben beschrieben sind. Der neugebildete Knorpel hat sich aber hier schon viel mehr von den beiden Schenkeln her einander genähert. Von den Neubildungen gehen einige höckerartige Vorsprünge vor, die zwischen sich nur noch einen geringen bindegewebigen Raum übrig gelassen haben. Das mikroskopische Verhalten des alten Knorpels und der jungen Knorpelwucherungen ist das gleiche wie im vorigen Präparate.

Die Betrachtung der Ergebnisse aus diesen Transplantationen, die nach bestimmten Grundsätzen systematisch vorgenommen wurden, ergibt klare positive

Resultate. Was zunächst die Lebensfähigkeit des transplantierten Knorpels betrifft, so sind deren Bedingungen in meinen experimentellen Versuchen klargelegt. Der Knorpel bietet an und für sich vermöge seines physiologischen Verhaltens sehr geeignete Lebensbedingungen in fremder Umgebung. Es wird ja auch in der Norm nicht durch Gefäße ernährt, sondern allein durch Lymphstrom. Dies erleichtert natürlich auch die Bedingungen für seine weitere Existenz nach der Transplantation. Weiter habe ich bei der Überpflanzung des Knorpels genaue Beachtung auf das Verhalten des Perichondriums gelegt, was bei früheren Versuchen mit Knorpel, wie ich schon in den Literaturauszügen erwähnt habe, nicht scharf beachtet wurde. Bei meinen Versuchen habe ich regelmäßig gefunden, daß die Erscheinungen, mögen sie nun Wucherungen und Neubildungen oder Einheilungs- und Resorptionsvorgänge sein, hauptsächlich von der Mitbeteiligung des Perichondriums abhängig sind. Sämtlichen Präparaten gemeinsam ist die Einheilung in die fremde Umgebung vermittels einer kräftigen bindegewebigen Kapsel, wie sich am mikroskopischen Präparate deutlich erkennen läßt; die Zeitdauer der Transplantation ist dabei ohne Einfluß geblieben.

Drei Hauptgruppen haben sich aus den Versuchen klar ergeben. Es traten stets die gleichen Resultate auf, wenn das Perichondrium in seinem normalen innigen Zusammenhange mit dem Knorpel gelassen wurde. Gleiche Resultate unter sich erzielte ich auch bei einer anderen Gruppe von Transplantationen, bei denen das Perichondrium einseitig oder beiderseits sorgfältig

entfernt war. Eine dritte Gruppe, bei der die Transplantationen so ausgeführt waren, daß das Perichondrium zwar in seiner Gesamtheit in normalem Zusammenhange mit dem Knorpel blieb, aber durch Stiche und Risse mechanisch gereizt wurde, zeitigte wieder typische, unter sich vollständig gleiche Resultate. Eine gewisse Zeit nach der Transplantation bis zur Excision wurde bei allen Versuchen stets gewahrt. Die Zeit schwankte in der Gesamtheit der Transplantationen zwischen acht Tagen und beinahe drei Monaten. Insofern erzielte ich weitergehendere Resultate, als Zahn mit seinen Versuchen mit embryonalem Knorpel, aus denen er die Schlußfolgerung zog, daß anfänglich aufgetretene Neubildungen nach einigen Wochen stets doch wieder eine regressive Metamorphose eingingen. Gälte dieser Vorgang auch für den transplantierten erwachsenen Knorpel, so hätten bei meinen Präparaten, die nach nahezu drei Monaten excidiert wurden, solche regressiv-metamorphosische Vorgänge sich klar zeigen müssen. Das war aber nirgends der Fall. Denn immer dort, wo ich Wucherungsprozesse fand, hatten diese auch das deutliche Bestreben, weiterzugehen. Eine nähere Betrachtung der einzelnen Gruppen ergibt nun folgende Resultate:

Die erste Gruppe (Excisionen 1 bis 7 inkl.) behandelt die Knorpeltransplantationen mit beiderseits vollständig erhaltenem Perichondrium. Das allen Präparaten dieser Gruppe gemeinsame Resultat ergibt eine reaktionslose Einheilung in die fremde Umgebung ohne irgend eine histologische Veränderung im Knorpel oder im Perichondrium.

Die zweite Gruppe (Excisionen 8 bis 13 inkl.) behandelt Transplantationen von Knorpel, der entweder einseitig oder auch beiderseits sorgfältig vom Perichondrium befreit war. Das Resultat ist bei beiden Versuchen das gleiche. Schon nach drei Wochen sind die Knorpelspangen in starker Resorption begriffen. Ein Knorpelstückchen, das etwas kleiner war als die anderen, war schon vollkommen resorbiert, und an seiner Stelle lag ein dichtes Bindegewebe. In den anderen Präparaten war von dem ursprünglichen Knorpelstückchen nur noch ein Bruchteil vorhanden; die Form war ganz verändert, es war nur noch ein schmaler, unregelmäßig dicker Streifen übrig geblieben mit kleinen Rissen, in die sich schon Bindegewebe zackenförmig hineingebohrt hatte. Der histologische Bau des Knorpelrestes zeigte stets weitgehende degenerative Veränderungen.

Die dritte Gruppe der Versuche (Excisionen 14 bis 21 inkl.) hat die überraschendsten Resultate ergeben, die sich untereinander vollständig gleichen. Es war an dem transplantierten Knorpel das Perichondrium erhalten, aber an mehreren Stellen durch Stiche und Risse mechanisch verletzt. Die Stiche gingen meist durch die ganze Dicke des Perichondriums. Andere wieder gingen durch Perichondrium und Knorpel ganz durch und verletzten am gegenüberliegenden Perichondrium dessen innere Schichten. Bei diesen Versuchen ergaben die mikroskopischen Befunde stets enorme Wucherungen, die ihren Ausgang von den verletzten perichondralen Stellen nahmen. Die alte Knorpelspange ist in allen Präparaten stark resorbiert und zeigt Lücken, in die neugebildeter Knorpel

hineingewuchert ist; an anderen Stellen hat diese Neubildung den alten Knorpel breit vor sich hergedrängt und ihn comprimiert. Einige Knorpelstücke in dieser Versuchsgruppe sind in nicht zu spitzem Winkel umgeklappt transplantiert; die mechanisch gereizten perichondralen Stellen sind dabei teilweise an die Innenseite der Winkelschenkel zu liegen gekommen. Auf den mikroskopischen Präparaten sieht man nun deutlich das Bestreben der neugebildeten Knorpelmassen, sich einander zu nähern; der Raum zwischen den beiden Schenkeln enthält zapfenförmige Knorpelsprossen, die gegen einander anwachsen; zum größten Teil ist der bindegewebige Innenraum durch junge Knorpelmassen völlig ausgefüllt. Hier liegt unfraglich eine Erscheinung vor, die auch in den Bornschen Transplantationen aufgetreten ist, und die so zu deuten ist, daß Gewebe gleicher Art, die in geringer Entfernung von einander liegen, das Bestreben haben, sich unter chemotaktischem Einfluß zu vereinen und diese Vereinigung auch erzielen.

Die Endergebnisse meiner vielfachen Versuche sind also zusammengefaßt folgende:

1. Eine Knorpelspange, von lebendem Tiere transplantiert, wobei keine Rücksicht auf das Perichondrium genommen ist, heilt ein und bleibt zunächst lebensfähig. Diese Lebensfähigkeit ist aber von verschiedener Dauer; bei ihr spielt jedesmal die Mitbeteiligung des Perichondriums die Hauptrolle.

2. Wird Knorpel transplantiert, bei dem das Perichondrium beiderseits sorgfältig erhalten bleibt, so heilt

er ein und zeigt auch längere Zeit nach der Transplantation keine Neigung, resorbiert zu werden; er behält seinen normalen histologischen Bau; auch das Perichondrium geht keine Veränderungen ein.

3. Knorpel, der einseitig oder beiderseits sorgfältig vom Perichondrium entblößt, transplantiert wird, fällt der baldigen vollständigen Resorption anheim und wird durch Bindegewebe ersetzt.

4. Ein Knorpel, der transplantiert wird, nachdem sein Perichondrium, das im Zusammenhange mit ihm bleibt, an mehreren Stellen durch Risse und Stiche mechanisch verletzt wird, wird mehr oder weniger resorbiert; an seine Stelle treten starke Neubildungen jungen Knorpels, die ihren Ausgang nehmen von den verletzten perichondralen Stellen.

Literatur-Angaben.

1. G. Leopold: Experimentelle Versuche über die Aetiologie der Geschwülste. Virchow-Archiv Bd. 85, 1881, pag. 283.
2. F. W. Zahn: Über das Schicksal der in den Organismus transplantierten Gewebe. Virchow-Archiv Bd. 95, 1884, pag. 369.
3. Fischer: Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1882, pag. 352.
4. König jun.: Zur Deckung der Defekte in der vorderen Trachealwand. Berl. klin. Wochenschrift Bd. 51, 1896.
5. Enderlen: Zur Reimplantation des resecierten Intermediärknorpels beim Kaninchen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1899, pag. 574.
6. F. von Mangoldt: Über die Einpflanzung von Rippenknorpel in den Kehlkopf zur Heilung schwerer Stenosen und Defekte. Arch. f. klin. Chir. 1899, pag. 926.
7. Helferich: Versuche über Transplantationen des Intermediärknorpels wachsender Röhrenknochen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1899, pag. 564.
8. Tizzoni: Sulla istologia normale e patologica delle cartilagine ialine. Archivio per le scienze mediche. T. II. 1878, pag. 27.
9. Prudden: Experimental studies on the transplantation of cartilage. American journal of med. sc. 1881, pag. 360.
10. Ollier: Recherches expérimentales sur la production artificielle des os, au moyen de la transplantation du périoste sur la régénération des os après la résection. Journal de la Physiologie. T. II. 1859.

Beim Abschluß meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. med. Hugo Ribbert, für die gütige Überlassung des Themas, sowie für die liebenswürdige Unterstützung bei meinen experimentellen Versuchen meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Johann Christian Oswald Hagedorn, bin geboren am 14. August 1880 zu Hannover als Sohn des Eisenbahnbetriebssekretärs Hermann Hagedorn Ich besuchte das Kaiserin Auguste Victoria-Gymnasium zu Linden, wo ich zu Ostern 1900 mit dem Reifezeugnis entlassen wurde. Ich widmete mich dem Studium der Medizin und studierte in Berlin, Marburg und Erlangen, wo ich am 3. März 1902 mein Physicum bestand. Die klinischen Semester verbrachte ich in Marburg, Berlin und Göttingen. In Göttingen begann ich im Oktober 1904, im X. Semester, mein medizinisches Staatsexamen, das ich am 7. März 1905 beendete.